

Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2004

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/101420 A1**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/00 (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04806

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
8. Mai 2003 (08.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

## Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(30) Angaben zur Priorität:  
102 24 607.6 4. Juni 2002 (04.06.2002) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON FALKENHAUSEN, Christian [DE/DE]; Merler Ring 7, 53340 Meckenheim (DE). SEIBERTZ, Frank [DE/DE]; Arienhellerstr. 64, 56598 Rheinbrohl (DE). KRUMME, Markus [DE/DE]; Feldkircher Strasse 46, 56567 Neuwied (DE).

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

(54) Title: FILM-SHAPED, DISSOLVABLE PREPARATIONS FOR ACTIVE SUBSTANCE RELEASE AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: FILMFÖRMIGE, ZERFALLSFÄHIGE ZUBEREITUNGEN ZUR WIRKSTOFF-FREISETZUNG UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a film-shaped preparation which is dissolvable in an aqueous media and is used to administer substances into the human or animal body. Said preparation contains at least one water-soluble polymer. The invention is characterised in that the preparation contains one or several components which produce a gas under the effect of humidity or in the presence of an aqueous medium or when high temperature modifications occur.

(57) Zusammenfassung: Eine filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitung zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, mit einem Gehalt an mindestens einem wasserlöslichen Polymer, ist dadurch gekennzeichnet, dass die Zubereitung eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen.

**WO 03/101420 A1**

WO 03/101420

T/EP03/04806

**Filmförmige, zerfallsfähige Zubereitungen zur Wirkstofffreisetzung und Verfahren zu deren Herstellung.**

5 Die Erfindung betrifft filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitungen, die auf der Basis von wasserlöslichen Polymeren hergestellt sind und zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper verwendet werden können. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren für die Herstellung solcher Zubereitungen, sowie deren 10 Verwendung als pharmazeutische Darreichungsformen.

Flächenförmige, in wässriger Umgebung zerfallende Darreichungsformen, insbesondere orale Darreichungsformen, mittels derer eine rasche Freisetzung von Wirkstoffen in der Mundhöhle oder in anderen Körperöffnungen bzw. Körperhöhlungen ermöglicht wird, sind bereits bekannt. Diese Darreichungsformen können beispielsweise in Form von Oblaten ("wafer") gestaltet sein. Aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit eignen sich diese filmförmigen, flachen Darreichungsformen insbesondere zur raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum.

25 Flächenförmige, oblatenartige Filme zur Abgabe von Substanzen an den menschlichen oder tierischen Organismus sind in der Regel aus filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren aufgebaut. Kommen diese Wafer mit Wasser oder einer Körperflüssigkeit (z. B. Speichel) in Kontakt, lösen sich die Polymere und die Arzneiform zerfällt unter Freisetzung des Wirkstoffes. Dabei zerfällt der Wafer umso schneller, je schneller die wässrige Flüssigkeit auch zu den inneren Bereichen des Wafers vordringt. Deshalb nimmt die Zerfallsgeschwindigkeit mit zunehmender Schichtdicke ab.

30 35 Die Dicke solcher System ist nun stark durch die Menge und Art des zu führenden Wirkstoff bedingt. Dicke Wafer haben

WO 03/101420

/EP03/04806

2

hierbei die unangenehme Eigenschaft, aufgrund ihrer flächen Form und der Verzögerung des Zerfalls am Gaumen festzu kleben. Dies ist einerseits durch die sich oberflächlich lösenden Polymerschichten bedingt, welche einen klebrig matschigen Film bilden, andererseits haften die Darreichungsformen bei Kontakt mit der Mundschleimhaut wegen des Druckgefälles von Ober- zu Unterseite am Gaumen fest.

Durch die Eigenschaft dieser filmförmigen Arzneiformen, am Gaumen und anderen Oberflächen der Mundschleimhaut festzu kleben, kann bei der betreffenden Person bzw. beim Patienten eine unangenehme Empfindung hervorrufen werden, d.h. das durch diese "Wafer" erzeugte "mouthfeel" ist unangenehm oder störend und deshalb verbesserungsbedürftig.

Es war deshalb die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine filmförmige Zubereitung der vorstehend genannten Art bereitzustellen, welche die bekannten Vorteile schnell zerfallender Darreichungsformen aufweist, sich zugleich aber durch verbesserte Zerfallseigenschaften auszeichnet, so daß eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung resultiert. Außerdem bestand die Aufgabe darin, die Tendenz zum Anhaften oder Festhafteten an die Mundschleimhaut zu verringern, so daß im Falle der Verwendung als orale Darreichungsform ein verbessertes "Mouthfeel" resultiert.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, Verfahren anzugeben, mittels derer filmförmige Zubereitungen mit den genannten verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

Überraschenderweise wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß eine filmförmige Zubereitung mit den Merkmalen gemäß Oberbegriff des Hauptanspruchs zusätzlich eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen. Dieses Gas wird aus der Zubereitung freigesetzt, beispielsweise wenn sie in die Mund-

WO 03/101420

EP03/04806

3

- höhle appliziert wird und mit Speichelflüssigkeit in Kontakt kommt. Die Bildung von Gasblaschen während der oralen Einnahme einer filmförmigen Zubereitung ("Wafer") bewirkt, daß die innere Struktur des Wafers stark beeinträchtigt
- 5 wird und er schnell in mehrere Fragmente zerfällt. Der Wafer wird also durch die in seinem Inneren entstehenden Gasblaschen geradezu gesprengt. Hierdurch vergrößert sich schlagartig die zur Verfügung stehende Oberfläche, was zu einer beschleunigten Wirkstofffreisetzung führt.
- 10 Darüber hinaus wird durch das Entweichen von Gasblasen an den Oberflächen des Wafers verhindert, dass der Wafer auf der Schleimhaut anhaftet. Dies wiederum unterstützt die Zufuhr weiterer Flüssigkeit an beider Seiten des Wafers. Im Falle einer Anhaftung, wie dies bei herkömmlichen Wafers
- 15 auftreten kann, würde dagegen nur eine Seite für eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme zur Verfügung stehen.
- Im Fall einer oralen Applikation der erfindungsgemäßen Wafer bewirkt das Entweichen von Gasblasen an den Oberflächen des Wafers außerdem ein verbessertes "mouthfeel", da der Wafer nicht an der Mundschleimhaut oder Zunge anhaften kann, sondern durch das Zerplatzen der Blasen ständig von der Schleimhaut abgelöst wird.
- 25 Die Aufgabe wird des weiteren gelöst durch die in den Ansprüchen 13 bis 16 beschriebenen Herstellungsverfahren. Diese ermöglichen die Herstellung von in wässrigen Medien zerfallsfähigen, filmförmigen Zubereitungen gemäß Hauptanspruch. Dabei besteht ein wesentlicher Vorteil darin, daß
- 30 bei der Herstellung der Zubereitungen gasbildende, durch Wasser oder Feuchtigkeit aktivierbare Komponenten hinzugefügt werden können, ohne daß es während der Herstellung zu einer vorzeitigen Gasentwicklung kommt.
- 35 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind flächenförmige Filme, die mindestens ein wasserlösliches Polymer enthal-

WO 03/101420

/EP03/04806

4

ten. Das wasserlösliche Polymer bzw. die Polymere bildet/bilden die Grundstruktur, auch Matrix genannt, der Zubereitungen. Die Zusammensetzung der Matrix kann ferner Hilfsstoffe verschiedenster Art umfassen, mittels welcher die 5 chemischen und physikalischen Eigenschaften der Filme zusätzlich beeinflußt werden können. Der Gewichtsanteil des/der wasserlöslichen Polymers/Polymere liegt vorzugsweise im Bereich von 10 bis 95 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 15 bis 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte 10 Zubereitung (Trockenmasse).

Die verwendeten matrixbildenden polymeren Bestandteile sind hierbei wasserlöslich oder zumindest teilweise wasserlöslich; sie können thermoplastisch oder nicht thermoplastisch 15 sein. Thermoplastische Formulierungen können bei der Herstellung der filmförmigen Zubereitungen unter Hitze extrudiert werden, während nicht-thermoplastische Polymere als hochviskose Lösung extrudiert werden können.  
Unter teilweiser Wasserlöslichkeit wird die Eigenschaft 20 vieler Polymere verstanden, in Wasser oder wässrigen Medien quellbar zu sein. Dabei dringen die Wassermoleküle langsam in das Polymermaterial ein, wobei unter Quellung ein Gel entsteht. Ein anschließender Zerfall des gequollenen Gels zu einer echten Lösung tritt nicht auf. Dies ist insbesondere bei Polymeren mit sehr hoher Molekulmasse oder bei 25 vernetzten Polymeren der Fall.

Folgende Polymere können dabei Verwendung finden: Polyvinylalkohol (PVA), Polyethylenoxide, Copolymer aus Methylvinylether und Maleinsäure, Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylecellulose (HPMC), Hydroxypropylecellulose (HPC), Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC), Methylcellulose (MC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylethylecellulose (HPEC), Stärke und deren Derivate, Gelatinen, Polyvinylpyrrolidone (PVP), Gummi arabicum, Pullulan oder Acry-

WO 03/101420

EP03/04806

late. Auch Mischungen aus zwei oder mehreren der genannten Polymere können verwendet werden.

Als Hilfsstoffe, welche dem Fachmann grundsätzlich bekannt sind, können vorteilhaft Stoffe aus folgenden Gruppen Verwendung finden: Füllstoffe wie z.B.  $\text{SiO}_2$ ; Farbstoffe wie Chinolingelb oder  $\text{TiO}_2$ ; Sprengmittel bzw. Dochtmittel, die Wasser in die Matrix hineinziehen und die Matrix von innen her sprengen, wie z. B. Aerosil; Emulgatoren wie Tween (polyethoxylierte Sorbitanfettsäureester), Brij (polyethoxylierte Fettalkohole); Süßstoffe wie Aspartam, Natriumcyclamat und Sacharin; Weichmacher wie PEG (Polyethylenglykol) oder Glycerin; Konservierungsmittel wie beispielsweise Sorbinsäure oder deren Salze. Der Anteil dieser Hilfsstoffe kann vorzugsweise bis zu 30 Gew.-% betragen, insbesondere 1 bis 20 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung.

Komponenten, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen, sind dem Fachmann grundsätzlich bekannt. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen eine oder mehrere gasbildende Komponente(n), die aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Carbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, und Hydrogencarbonate, insbesondere Natriumhydrogencarbonat, und Säuren, insbesondere Carbonsäuren wie Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Weinsäure, sowie Säureregulatoren, insbesondere Salze der Essigsäure, Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat, umfaßt.

Vorzugsweise wird die Gasbildung durch eine Kombination zweier oder mehrerer Komponenten bewirkt, insbesondere durch die Kombination eines Erdalkali- oder Alkalimetall-carbonates oder Alkalimetallhydrogencarbonates mit einer

WO 03/101420

EP03/04806

6

- Carbonsäure. Als Carbonate oder Hydrogencarbonate kommen insbesondere Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat in Betracht. Unter den Carbonsäuren werden insbesondere diejenigen aus der
- 5 Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Weinsäure umfassenden Gruppe bevorzugt. Besonders bevorzugt ist eine Kombination von Natriumhydrogencarbonat mit Citronensäure.
- 10 Der Anteil der gasbildenden Komponente(n) kann bis zu 70 Gew.-% betragen, bezogen auf die Trockenmasse der Zubereitung; vorzugsweise liegt der Anteil im Bereich von 5 bis 60 Gew.-%.
- 15 Im Falle der oben genannten gasbildenden Komponenten ist das unter Einwirkung eines wässrigen Mediums entstehende Gas Kohlendioxid. Dies schließt aber nicht aus, daß bei Verwendung einer anderen gasbildenden Verbindung bzw. eines Gemisches von Verbindungen ein andersartiges Gas entsteht,
- 20 wie z. B. Stickstoff. Sofern CO<sub>2</sub> das in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums gebildete Gas darstellt, ergibt sich als ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen filmförmigen Darreichungsformen eine verbesserte Wirkstoffaufnahme in den Körper. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform zeichnen sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen dadurch aus, daß sie in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums ein saures Milieu bilden.
- Neben den genannten an der Gasbildung beteiligten Komponenten können die filmförmigen Zubereitungen zusätzlich einen oder mehrere Säureregulatoren enthalten. Hierfür kommen insbesondere Salze der Essigsäure, Natriumdihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat und Natriumascorbat in Betracht.

WO 03/101420

T/EP03/04806

7

Die Aktivierung der Gasproduktion erfolgt bevorzugt unter Einwirkung von Wasser, Feuchtigkeit oder eines wässrigen Mediums. Die filmförmigen Zubereitungen können darüber hinaus auch derartig aufgebaut sein, daß die Gasbildung durch 5 veränderte thermische Bedingungen aktiviert wird, beispielsweise wenn eine filmförmige Zubereitung oral aufgenommen wird und dabei unter dem Einfluß der Körperwärme erwärmt wird (z. B. bei Erwärmung über 25 bis 35 °C). Eine Gaserzeugung durch thermische Aktivierung erzielt man mit 10 Hilfe von Backtriebmitteln, zu denen Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat, Hirschhornsalz (eine Mischung aus Ammoniumcarbonat, Ammoniumhydrogencarbonat und Ammoniumcarbamat), sowie Hydrogencarbonat (Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat) in Mischung mit sauren Phosphaten, 15 sauren Pyrophosphaten, Citronensäure oder Weinsäure zählen.

Eine andere Möglichkeit, von der vorteilhaft Gebrauch gemacht werden kann, besteht darin, daß die Aktivierung der Gasbildung durch eine pH-Änderung ausgelöst wird, beispielsweise nach oraler Verabreichung einer filmförmigen Zubereitung. Durch den Zutritt von Feuchtigkeit bei Kontakt mit Speichel wird die Reaktion zwischen den gasbildenden Komponenten (Carbonat und/oder Hydrogencarbonat einerseits, Säurekomponente andererseits) ermöglicht. Die CO<sub>2</sub>-freisetzende Reaktion beruht dabei auf einem Ansäuern (pH-Aktivierung) der Carbonat- bzw. Hydrogencarbonat-Komponente. 25

Unter "wässrigen Medien" werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung insbesondere Wasser, wässrige Lösungen, Suspensionen, Dispersionen, wässrige Lösungsmittelgemische sowie physiologische Flüssigkeiten bzw. Körperflüssigkeiten (z. B. Körpersekrete, Speichel, Mucus) verstanden. 30

WO 03/101420

T/EP03/04806

Aufgrund ihrer Befähigung zur Gasbildung zeichnen sich die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen durch verbesserte Zerfallseigenschaften aus. Vorzugsweise sind diese Zubereitungen als schnell zerfallende Filme ausgestaltet,

5 d. h. sie weisen Zerfallszeiten auf, die im Bereich von 1 s bis 5 min, vorzugsweise im Bereich von 1 s bis 1 min, besonders bevorzugt im Bereich von 1 s bis 30 s liegen.

Die filmförmigen Zubereitungen können eine Dicke im Bereich  
10 von 5 µm bis 3 mm, bevorzugt zwischen 10 µm und 1 mm, und besonders bevorzugt zwischen 20 µm und 500 µm aufweisen.

Im allgemeinen sind die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen einschichtig aufgebaut. Allerdings ist gemäß  
15 einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß die Zubereitungen aus mindestens zwei miteinander verbundenen Schichten aufgebaut sein können.

In einer besonderen Ausführungsform ist vorgesehen, daß die  
20 filmförmigen Zubereitungen in Wasser oder in wässrigen Medien quellfähig sind. Dies wird durch einen Gehalt an einer oder mehreren quellfähigen Substanzen erreicht, beispielsweise aus der Gruppe, die hydrophile Polyacrylate, hydrophile Polymethacrylate, anionische oder kationische Hydrogele, Agar, Carboxymethylcellulose, Methylcellulose, Tragant, Gelatine und quellfähige Ionenaustauscherharze umfaßt.

Die filmförmigen Zubereitungen eignen sich vorteilhaft als  
30 Darreichungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen. Deshalb ist in einer bevorzugten Ausführungsform vorgesehen, daß eine solche Zubereitung einen pharmazeutischen Wirkstoff, oder eine Kombination von zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen enthält. Der/die  
35 Wirkstoff(e) können in gelöster, dispergierter, suspendierter oder emulgierter Form vorliegen.

WO 03/101420

/EP03/04806

9

Optional können weitere freisetzbare Stoffe enthalten sein, z. B. Aromastoffe oder Süßstoffe.

Als Wirkstoffe kommen ohne Einschränkung solche Verbindungen in Betracht, die bei Mensch oder Tier therapeutisch wirksam sind. Diese können aus folgenden Gruppen stammen: Mittel zur Infektionsbehandlung, Virostatika, Analgetika wie Fentanyl, Sufentanil, Buprenorphin, Anesthetika, Anorectika, Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis und Asthma wie Terbutaline, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antihistaminika, Antidiarrhoika, Mittel gegen Migräne, Juckreiz, Übelkeit und Brechreiz, Reise bzw. Seekrankheit, wie Scopolamin und Ondansetron, Antineoplastika, Anti-Parkinson-Mittel, Antipsychotika, Antipyretika, Antispasmodika, Anticholinergika, Mittel gegen Ulkus wie Ranitidin, Sympathomimetika, Kalziumkanalblocker wie Nifedipin, Betablocker, Beta-Agonisten wie Dobutamin und Ritonidin, Antiarrythmika, Antihypertonika wie Atenolol, ACE-Hemmer wie Enalapril, Benzodiazepin-Agonisten wie Flumazenil, coronare, periphere und zerebrale Vasodilatoren, Stimulation für das Zentralnervensystem, Hormone, Hypnotika, Immunosuppressiva, muskelrelaxierende Mittel, Prostaglandine, Proteine, Peptide, Psychostimulanzen, Sedativa, Tranquilizer.

Geeignete Wirkstoffe finden sich ferner in den Wirkstoffgruppen der Parasympatholytika (z. B. Scopolamin, Atropin, Berlactyzin), der Parasympathomimetika, der Cholinergika (z. B. Physostigmin, Nicotin), der Neuroleptika (z. B. Chlorpromazin, Haloperidol), der Monoaminoxidasehemmer (z. B. Tranylcypromin, Selegilin), der Sympathomimetika (z. B. Ephedrin, D-Norpseudoephedrin, Salbutamol, Fenfluramin), der Sympatholytika und Antisympathotonika (z. B. Propranolol, Timolol, Bupranolol, Clonidin, Dihydroergotamin, Naphazolin), der Anxiolytika (z. B. Diazepam, Triazolam), der Lokalanästhetika (z. B. Lidocain), der zentralen Anal-

WO 03/101420

EP03/04806

10

- getika (z. B. Fentanyl, Sufentanil), der Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Piroxicam, Lornoxicam), der Koronartherapeutika (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat), der Östrogene, Gestagene und Androgene, der Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin, Clemastin, Terfenadin), der Prostaglandinderivate, der Vitamine (z. B. Vitamin E, Cholecalciferol), der Cytostatika und der herzwirksamen Glykoside wie beispielsweise Digitoxin und Digoxin.
- 10 Die erfindungsgemäßen filmförmigen Zubereitungen können auch dazu verwendet werden, einen oder mehrere Aromastoffe, wie z. B. Menthol oder Lemon-Aroma, in der Mundhöhle freizusetzen. Der bzw. die Aromastoff(e) kann/können aber auch in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen in der Zubereitung vorliegen.
- 15 Der Wirkstoffgehalt bzw. der Gehalt an Aromastoff(en) beträgt vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 25 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Trockenmasse einer filmförmigen Zubereitung.
- 20 Die Erfindung umfaßt ferner Verfahren, welche die Herstellung von filmförmigen, in wässrigen Medien zerfallsfähigen Zubereitungen ermöglichen, die gasbildende Komponenten enthalten und unter Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums ein Gas erzeugen. Insbesondere eignen sich diese Verfahren zur Herstellung von filmförmigen Zubereitungen, wie sie im Anspruch 1 und den davon abhängigen Ansprüchen beschrieben sind.
- 25 Die erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren beruhen auf dem Grundprinzip, daß zunächst eine Beschichtungsmasse hergestellt wird, die Matrixpolymer(e), gasbildende(n) Stoff(e), Wirkstoff(e) und/oder Aromastoff(e) und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe enthält, und daß diese Beschichtungsmasse
- 30
- 35

WO 03/101420

T/EP03/04806

11

nachfolgend auf eine Unterlage beschichtet und danach getrocknet wird.

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen ist  
5 der Umstand zu berücksichtigen, dass bei der Herstellung von wasserlöslichen (oder in Wasser zerfallsfähigen) Filmen in der Regel Wasser oder ein wässriges Medium als Lösungsmittel verwendet wird. Da die gasbildenden Komponenten durch Wasser oder Feuchtigkeit aktiviert werden, würde die  
10 gewünschte gasbildende Reaktion schon vorzeitig während der Herstellung einer Beschichtungsmasse erfolgen, welche die wasserlöslichen Matrixpolymere und die gasbildenden Komponenten enthält.

15 Erfindungsgemäß kann dieses Problem mit Hilfe der nachfolgend beschriebenen Maßnahmen gelöst werden:

Gemäß einem ersten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren ist vorgesehen, daß die Herstellung der Beschichtungsmasse,  
20 welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungs- oder Suspensionsmittel erfolgt, beispielsweise in Ethanol. Hierdurch wird verhindert, daß die  
25 Reaktion der Gasbildung bereits während der Herstellung der Beschichtungsmasse ausgelöst wird. Nach Beschichtung und Trocknung verbleibt ein wasserlöslicher Film, welcher bei Kontakt mit Feuchtigkeit Gasbildung zeigt und die gewünschten Eigenschaften aufweist.  
30 "Im wesentlichen wasserfrei" bedeutet, daß der Wassergehalt weniger als 8 Gew.-%, vorzugsweise weniger als 5 Gew.-%, und besonders bevorzugt weniger als 1 Gew.-% beträgt.

Ein zweites erfindungsgemäses Herstellungsverfahren sieht  
35 vor, daß die Herstellung der Beschichtungsmasse, welche die

WO 03/101420

EP03/04806

12

Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Schmelzen der Bestandteile erfolgt. Anschließend wird die geschmolzene Beschichtungsmasse auf eine Unterlage (Trägerschicht) extrudiert, vorzugsweise durch Schlitzdüsen. Der abgekühlte Film steht anschließend zur Weiterverarbeitung zur Verfügung.

Bei dieser Verfahrensvariante werden als matrixbildende Polymere thermoplastische wasserlösliche Polymere bzw. Polymergemische eingesetzt. Da bei diesem Verfahren auf die Verwendung von Wasser verzichtet wird, kann eine vorzeitige Aktivierung der Gasbildung nicht stattfinden.

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von filmförmigen Zubereitungen mit den beanspruchten Eigenschaften ergibt sich dadurch, daß zunächst aus zwei Beschichtungsmassen zwei Filme hergestellt werden, welche anschließend miteinander verbunden werden, wobei jede Beschichtungsmasse jeweils nur eine einzige der für die Gasbildung erforderlichen Komponenten enthält. Beispielsweise wird zunächst eine wässrige Polymerlösung mit Natriumhydrogencarbonat und eine weitere wässrige Polymerlösung mit Citronensäure hergestellt und durch Ausstreichen der Masse auf eine Prozessfolie als Unterlage (z. B. Polyesterfolie, Polyethylenfolie oder Metallfolie) und anschließende Trocknung jeweils ein wasserlöslicher Film hergestellt.

Da für die Aktivierung der Gaserzeugung beide Komponenten anwesend sein müssen, findet eine vorzeitige Gasbildung während der Herstellung der Beschichtungsmassen nicht statt, selbst wenn Wasser oder wässrige Medien als Löse- oder Suspendierungsmittel verwendet werden. Der gasbildende Prozess kann also nicht ablaufen, da die zur Gasbildung benötigten Komponenten zunächst in getrennten Filmen vorliegen. Anschließend werden beide Filme - z.B. durch Kaschieren - vereinigt, so dass ein Film entsteht. Erst nach erfolgter Applikation (z. B. orale Verabreichung) nimmt die

WO 03/101420

EP03/04806

13

filmförmige Zubereitung Wasser auf, und die beiden gasbildenden Verbindungen kommen miteinander in Kontakt, wodurch die Gasbildung ausgelöst wird.

5 Dieses Herstellungsverfahren umfaßt die folgenden Schritte: Zunächst wird eine erste Beschichtungsmasse hergestellt, welche eine erste gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält. Dies kann durch Lösen, Suspendieren oder Dispergieren dieser Bestand-  
10 teile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel erfolgen. Auf entsprechende Weise wird eine zweite Beschichtungsmasse hergestellt, welche eine zweite gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält. Die erste und zweite Komponente sind  
15 notwendige Reaktionspartner einer gaserzeugenden Reaktion. Jede der beiden Beschichtungsmassen wird auf einer Unterlage ausgestrichen und getrocknet, wodurch ein erster und ein zweiter Film gebildet wird. Beide Filme werden durch Aufeinanderkaschieren vereinigt.

20 Ein viertes erfindungsgemäßes Herstellungsverfahren macht von der Maßnahme Gebrauch, daß bei der Herstellung der Beschichtungsmasse(n) zumindest eine der gasbildenden Komponenten, oder ein Gemisch gasbildender Komponenten, in mikroverkapselter Form vorliegt. Durch eine derartige Verkap-  
25 selung wird die gasbildende Reaktion während der Masseherstellung unterbunden. Erst bei der beispielsweise oralen Einnahme des Filmes kommt es - unter den im Mundraum gegebenen Umständen wie pH-Wert bzw. Körpertemperatur - zur Aktivierung der gasbildenden Reaktion. Geeignete Verfahren und Hilfsstoffe zur Mikroverkapselung von Partikeln sind dem Fachmann bekannt.  
30

Das Verfahren sieht vor, daß eine Beschichtungsmasse herge-  
35 stellt wird, welche die Bestandteile der Zubereitung ein-

WO 03/101420

EP03/04806

14

schließlich der gasbildenden Komponenten enthält, wobei zu mindest eine der gasbildenden Komponenten in mikroverkapselter Form vorliegt. Die Herstellung der Beschichtungsmasse kann durch Lösen, Suspendieren oder Dispergieren der 5 Bestandteile in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel erfolgen. Da die Aktivierung der Gaserzeugung durch die Mikroverkapselung verhindert wird, können bei diesem Verfahren auch wässrige Medien als Lösungs- oder Suspensionsmittel eingesetzt werden. Anschließend wird die Beschichtungs- 10 masse auf einer Unterlage ausgestrichen und getrocknet.

Die erfindungsgemäßen filmförmigen zerfallsfähigen Zubereitungen eignen sich vorteilhaft zur Verwendung als Darreichungsformen zur Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen zu therapeutischen Zwecken, insbesondere zur oralen, rektalen oder vaginalen Verabreichung. 15

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert:

20

**Beispiel 1:**

Nr.	Bestandteil	Anteil Trockenmasse Gew.-%
1	Ethanol	
2	PVP	33%
3	Zitronensäure	20 %
4	NaHCO <sub>3</sub>	35 %
5	Menthol	7 %
6	Aspartam	5 %

WO 03/101420

EP03/04806

15

**Beispiel 2:**

Nr.	Bestandteil	Anteil Trockenmasse Gew.-%
1	Ethanol	
2	HPC	33%
3	Zitronen- säure	20 %
4	NaHCO <sub>3</sub>	30 %
5	Lemon-Aroma	12 %
6	Aspartam	5 %

**5 Herstellung der Massen für Beispiel 1 und 2:**

Zunächst wird Nr. 1 vorgelegt und Nr. 2 unter Röhren hinzugegeben so dass eine 15%ige Polymerlösung entsteht. Anschließend werden Nr. 3, 5 und 6 hinzugegeben und gerührt bis die Masse homogen ist, danach wird Nr. 4 hinzugegeben und gerührt bis die Masse homogen ist. Die Masse wird als dünner Film auf eine Prozessfolie ausgestrichen und 15 Min. bei 60-80°C getrocknet. Der trockene Film wird dann zu Wafers vereinzelt.

WO 03/101420

EP03/04806

16

**Ansprüche**

1. Filmförmige, in wässrigen Medien zerfallsfähige Zubereitung zur Verabreichung von Stoffen an den menschlichen oder tierischen Körper, mit einem Gehalt an mindestens einem wasserlöslichen Polymer, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung eine oder mehrere Komponenten enthält, welche bei Einwirkung von Feuchtigkeit oder in Gegenwart eines wässrigen Mediums oder bei Temperaturänderung ein Gas erzeugen.
2. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die gasbildende(n) Komponente(n) aus der Gruppe ausgewählt ist/sind, die Carbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Ammoniumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kaliumcarbonat, und Hydrogencarbonate, insbesondere Natriumhydrogencarbonat, und Säuren, insbesondere Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure, Weinsäure, sowie Säurereregulatoren, insbesondere Salze der Essigsäure, Natrium-dihydrogen- oder Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumtartrat, Natriumascorbat, umfaßt.
3. Filmförmige Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination aus mindestens einer gasbildenden Komponente (a) und mindestens einer gasbildenden Komponente (b) enthält, wobei die Komponente(n)  
(a) aus der Gruppe der Carbonsäuren, vorzugsweise aus der Citronensäure, Äpfelsäure, Essigsäure, Milchsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und Weinsäure umfassenden Gruppe, und die Komponente(n)  
(b) aus der Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat umfassenden Gruppe ausgewählt ist/sind.

WO 03/101420

EP03/04806

17

4. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie befähigt ist, CO<sub>2</sub> oder N<sub>2</sub> zu erzeugen, vorzugsweise unter Einwirkung von Wasser oder eines wässrigen Mediums oder von  
5 Feuchtigkeit.

5. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Gegenwart von Wasser ein saures Milieu bildet.  
10

6. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Gegenwart von Wasser oder eines wässrigen Mediums innerhalb von 1 s bis 5 min, vorzugsweise innerhalb von 1 s bis 1  
15 min, besonders bevorzugt innerhalb von 1 s bis 30 s, zerfällt.

7. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in  
20 wässrigen Medien quellfähig ist.

8. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pharmazeutischen Wirkstoff oder eine Kombination von  
25 zwei oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen enthält.

9. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Aromastoff enthält, bevorzugt Menthol.  
30

10. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mindestens zwei Schichten aufgebaut ist.

WO 03/101420

EP03/04806

18

11. Filmförmige Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Dicke zwischen 5 µm und 3 mm, bevorzugt zwischen 10 µm und 1 mm, besonders bevorzugt zwischen 20 µm und 500 µm,  
5 aufweist.

12. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche zur oralen, rektalen oder vaginalen Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen.  
10

13. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:  
15

- Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem im wesentlichen wasserfreien Lösungs- oder Suspensionsmittel;
- 20 - Ausstreichen dieser Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen.

14. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:  
25

- Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich des/der gasbildenden Komponente(n) enthält, durch Schmelzen der Bestandteile;  
30
- Extrusion der geschmolzenen Beschichtungsmasse durch Schlitzdüsen auf die Unterlage.

15. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung ei-  
35

WO 03/101420

/EP03/04806

19

ner Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

- Herstellung einer ersten Beschichtungsmasse, welche eine erste gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält, durch Lösen oder Suspendieren dieser Bestandteile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel;
- Herstellung einer zweiten Beschichtungsmasse, welche eine zweite gasbildende Komponente sowie weitere Bestandteile der filmförmigen Zubereitung enthält, durch Lösen oder Suspendieren dieser Bestandteile in einem wässrigen Lösungs- oder Suspensionsmittel,  
wobei die erste und zweite Komponente Reaktionspartner einer gaserzeugenden Reaktion sind;
- Ausstreichen der ersten Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen, wodurch ein erster Film gebildet wird;
- Ausstreichen der zweiten Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen, wodurch ein zweiter Film gebildet wird;
- Aufeinanderkaschieren der beiden Filme.

16. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 durch Beschichtung einer Beschichtungsmasse auf eine Unterlage, umfassend die Schritte:

- Herstellung einer Beschichtungsmasse, welche die Bestandteile der Zubereitung einschließlich der gasbildenden Komponenten enthält, durch Lösen oder Suspendieren der Bestandteile in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel, wobei zumindest eine der gasbildenden Komponenten in mikroverkapselter Form vorliegt;
- Ausstreichen dieser Beschichtungsmasse auf einer Unterlage und Trocknen.

Rec'd PCT/PTO 06 DEC 2004

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04806

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiert Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 03 070227 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); BRANDT PETRA (DE);) 28. August 2003 (2003-08-28) Seite 4, Zeile 31 -Seite 5, Zeile 25 Seite 14, Zeile 10-35 Ansprüche ---	1-12
X	WO 02 02085 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS ;KRUMME MARKUS (DE); LAUX WOLFGANG (DE);) 10. Januar 2002 (2002-01-10) Seite 2, Zeile 21-34 Seite 3, Zeile 16-23 Seite 6, Zeile 17-20 Seite 6, Zeile 32 -Seite 7, Zeile 29 Seite 10, Zeile 32 -Seite 13, Zeile 16 Ansprüche 13,16 ---	1-16
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

22. September 2003

10/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vermeulen, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04806

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/006677 A1 (ROBINSON JOSEPH R ET AL) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Seite 3, Absätze 33-39 Seite 7, Absätze 71-76 Beispiel 3 ---	1-12, 14
X	US 6 153 222 A (BECHER FRANK) 28. November 2000 (2000-11-28) Spalte 1, Zeile 5-10 Spalte 2, Zeile 10-20, 34-45 ---	1-13, 15, 16
X	DE 198 37 073 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 23. März 2000 (2000-03-23) Spalte 3, Zeile 48-65 Spalte 4, Zeile 1-41 Abbildungen 4,5 ----	1-12
X	US 6 072 100 A (SCHIRALDI MICHAEL T ET AL) 6. Juni 2000 (2000-06-06) Spalte 7, Zeile 8-16 Spalte 8, Zeile 5-26, 53-55 Beispiel 4 -----	1-8, 10, 11, 13-16

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04806

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03 A4806

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

-----  
Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

**INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04806

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03070227	A	28-08-2003	DE WO	10207394 A1 03070227 A1	11-09-2003 28-08-2003
WO 0202085	A	10-01-2002	DE AU CA WO EP	10032456 A1 6755201 A 2414665 A1 0202085 A2 1296661 A2	31-01-2002 14-01-2002 06-01-2003 10-01-2002 02-04-2003
US 2001006677	A1	05-07-2001		KEINE	
US 6153222	A	28-11-2000	DE AT CA DE DK WO EP ES GR JP SI	4419824 A1 183388 T 2192200 A1 59506648 D1 766556 T3 9533452 A1 0766556 A1 2138214 T3 3031638 T3 10500973 T 766556 T1	14-12-1995 15-09-1999 14-12-1995 23-09-1999 13-03-2000 14-12-1995 09-04-1997 01-01-2000 29-02-2000 27-01-1998 31-12-1999
DE 19837073	A	23-03-2000	DE AU BR CA CN WO EP JP PL TR	19837073 A1 5729999 A 9913444 A 2339836 A1 1312710 T 0010539 A1 1109541 A1 2002523359 T 346145 A1 200100564 T2	23-03-2000 14-03-2000 25-09-2001 02-03-2000 12-09-2001 02-03-2000 27-06-2001 30-07-2002 28-01-2002 23-07-2001
US 6072100	A	06-06-2000		KEINE	